

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Siklos 100 mg филмирана таблетка
Siklos 1 000 mg филмирана таблетка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Siklos 100 mg филмирана таблетка

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg хидроксикарбамид (hydroxycarbamide).

Siklos 1 000 mg филмирана таблетка

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 mg хидроксикарбамид (hydroxycarbamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Siklos 100 mg филмирана таблетка

Почти бяла, с продълговата форма, филмирана таблетка с делителна черта за разделяне на половина от двете страни.

Таблетката може да се раздели на равни половини. На всяка половина на таблетката има изпъкнало релефно означение „Н“ от едната страна.

Siklos 1 000 mg филмирана таблетка

Почти бяла, с форма на капсула, филмирана таблетка с по три делителни черти от двете страни. Таблетката може да бъде разделена на четири равни части. Върху всяка четвъртина на таблетката има изпъкнало релефно означение „Т“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Siklos е показан за профилактика на рецидивиращи, болезнени, вазо-оклузивни кризи, включително остър гръден синдром при възрастни, юноши и деца на възраст над 2 години, страдащи от симптоматични прояви на синдрома на сърповидно-клетъчна анемия (вж. точка 5.1)

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението със Siklos трябва да се започне от лекар, който има опит в лечението на пациенти със синдрома на сърповидно-клетъчна анемия.

Дозировка

При възрастни, юноши и деца над 2 години

Дозировката трябва да се базира на телесното тегло (т.т.) на пациента.

Началната доза на хидроксикарбамид е 15 mg/kg т.т. и препоръчаната доза е между 15 и 30 mg/kg т.т./дневно.

Докато пациентът отговаря на лечението клинично или хематологично (напр. повишаване на хемоглобин F (HbF), среден корпускуларен обем (MCV), намаляване на броя на неутрофилите), дозата на Siklos трябва да се поддържа.

В случай на липса на отговор (рецидив на кризи или липса на понижение на честотата на кризите) дневната доза може да бъде увеличена постепенно с по 2,5 до 5 mg/kg т.т./ден, като се използва най-подходящата лекарствена форма, според количеството на активното вещество в дозова единица.

При извънредни обстоятелства максимална доза 35 mg/kg т.т./дневно може да бъде оправдана при непосредствено хематологично наблюдение (вж. точка 4.4).

Ако пациентът не отговори на максималната доза хидроксикарбамид (35 mg/kg т.т./дневно), прилагана три до шест месеца, трябва да се обсъди окончателно преустановяване на Siklos.

Ако броят на кръвните клетки е в токсични граници, Siklos трябва да бъде временно преустановен до възстановяване на броя на кръвните клетки. Хематологичното възстановяване обикновено настъпва за две седмици. След това лечението може да бъде възобновено с намалена доза. Дозата Siklos може след това да бъде отново повишена под непосредствено хематологично наблюдение. Доза, причиняваща хематологична токсичност, не трябва да се опитва повече от два пъти.

Токсичните граници могат да се определят от следните резултати от кръвните тестове:

Неутрофили	< 1 500 /mm ³
Тромбоцити	< 80 000/mm ³
Хемоглобин	< 4,5 g/dl
Ретикулоцити	< 80 000/mm ³ ако концентрацията на хемоглобин е < 9 g/dl

Дългосрочни данни от продължителната употреба на хидроксикарбамид при пациенти със синдрома на сърповидно-клетъчна анемия има при деца и юноши, с проследяване в продължение на 12 години при деца и юноши и повече от 13 години при възрастни. Понастоящем не е известно колко дълго трябва да се лекуват пациентите със Siklos. За продължителността на лечението отговаря предписващият лекар и тя трябва да се основава на клиничния и хематологичен статус на всеки пациент.

Специални популации

Деца на възраст под 2 години

Безопасността и ефикасността на хидроксикарбамид при деца от раждането до 2-годишна възраст още не са установени. Според ограничени данни се посочва, че 20 mg/kg/ден намаляват епизодите на болка и са безопасни при деца на възраст под 2 години, но безопасността при дългосрочно лечение предстои да бъде установена. Затова препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Бъбречно увреждане

Тъй като реналната екскреция е основният път на елиминиране, при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се обмисли намаляване на дозата на Siklos. При пациенти с креатининов клирънс ≤ 60 ml/min началната доза на Siklos трябва да се намали с 50%. При тези пациенти се препоръчва непосредствено наблюдение на кръвните показатели. Siklos не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Липсват данни в подкрепа на специални корекции на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. При тези пациенти се препоръчва непосредствено наблюдение на кръвните показатели. От съображения за безопасност, Siklos е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Начин на приложение

В зависимост от индивидуалната предписана доза, таблетката или половинката или четвъртинката от таблетката трябва да се приемат един път дневно, за предпочитане сутрин преди закуска и, когато е необходимо, с чаша вода или много малко количество храна.

При пациенти, които не могат да гълтат таблетките, те могат да се разтрошат **непосредствено пред употреба**, в малко количество вода в чаена лъжичка. Добавянето на капка сироп или смесването с храна може да прикрие евентуалния им горчив вкус.

4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

Тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Токсични граници на миелосупресия, така както са описани в точка 4.2.

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Потискане на костния мозък

Лечението със Siklos изисква непосредствено клинично наблюдение. Хематологичният статус на пациента, както и бъбречните и чернодробни функции трябва да бъдат установени преди и многократно по време на лечението. По време на лечението със Siklos броят на кръвните клетки трябва да се проследява веднъж месечно в началото на лечението (т.е. през първите два месеца) и ако дневната доза на хидроксикарбамид е до 35 mg/kg т.т. Пациенти, които са стабилизирани с по-ниски дози трябва да се проследяват на 2 месеца.

Лечението със Siklos трябва да се преустанови, ако функцията на костния мозък е подчертано подтисната. Обикновено неутропенията е първата и най-честа проява на хематологична супресия. Тромбоцитопения и анемия настъпват с по-малка честота и рядко се наблюдават без предхождаща неутропения. Възстановяването от миелосупресия е обикновено бързо, след като се преустанови лечението. Лечението със Siklos след това може да се поднови с малко по-ниска доза (вж.точка 4.2).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Siklos трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж.точка 4.2).

Тъй като има ограничени данни при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, Siklos трябва да се използва с повишено внимание при тях (вж.точка 4.2).

Язви на краката и токсичност, свързана с кожен васкулит

Siklos трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с язви на краката. Язвите на краката са често усложнение при синдрома на сърповидно-клетъчна анемия, но са съобщени и при пациенти, лекувани с хидроксикарбамид. Токсичност, свързана с кожен васкулит, включително васкулитни улцерации и гангрена, са настъпили при пациенти с миелопролиферативни нарушения, по време на лечението с хидроксикарбамид. Тази васкулитна токсичност се съобщава по-често при пациенти с анамнеза за предишно или текущо лечение с интерферон. Поради потенциално тежко клинично развитие на кожните васкулитни язви, съобщени при пациенти с миелопролиферативни заболявания, хидроксикарбамид трябва да се преустанови и/или да се намали неговата доза, ако се развият кожните васкулитни улцерации. Рядко, язвите са причинени от левкокластни васкулити.

Макроцитоза

Хидроксикарбамид причинява макроцитоза, която може да маскира случайното развитие на дефицит на фолиева киселина и витамин В₁₂. Препоръчва се профилактично приложение на фолиева киселина.

Канцерогенност

Хидроксикарбамид е несъмнено генотоксичен в широк спектър от тестови системи. Хидроксикарбамид е считан за канцерогенен при всички животински видове. При пациенти, получаващи продължително време хидроксикарбамид за миелопролиферативни нарушения, е съобщена вторична левкемия. Не е известно дали този левкемогенен ефект е вторичен на хидроксикарбамида или е свързан с подлежащото заболяване на пациента. При пациенти, получаващи продължително време хидроксикарбамид, също така, е съобщен рак на кожата.

Безопасно приложение и проследяване

Пациентите и/или родителите или законното отговорно лице, трябва да могат да следват инструкциите за приложението на този лекарствен продукт, тяхното проследяване и грижи.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специални проучвания за взаимодействие с хидроксикарбамид.

Съобщени са потенциално фатални панкреатити и хепатотоксичност, както и тежка периферна невропатия при заразени с HIV пациенти, които са получили хидроксикарбамид в комбинация с антиретровирусни лекарствени продукти от първо поколение, особено диданозин плюс ставудин. Пациенти, лекувани с хидроксикарбамид в комбинация с диданозин, ставудин и индинавир, са показали медиана на намаление на CD4 клетките с приблизително 100/mm³.

Едновременната употреба на хидроксикарбамид с други миелосупресивни лекарствени продукти или лъчева терапия, може да засили подтискането на костния мозък, стомашно-чревните смущения или възпалението на лигавиците. Еритем, причинен от лъчева терапия, може да се влоши от хидроксикарбамид.

Съпътстващата употреба на хидроксикарбамид с живи вирусни ваксини може да потенцира репликацията на ваксиналния вирус и/или може да засили нежеланите реакции на ваксиналния вирус, тъй като нормалните защитни механизми може да са потиснати от лечението с хидроксикарбамид. В резултат на ваксинацията с живи ваксини при пациент, приемащ хидроксикарбамид, може да се развият тежки инфекции. Обикновено, образуването на антитела в отговор на ваксини, при пациента, е намалено. Лечение със Siklos и съпътстваща имунизация с живи вирусни ваксини трябва да се извършва само, ако ползата категорично надхвърля потенциалните рискове.

Влияние върху системи за непрекъснато наблюдение на глюкозата

Хидроксикарбамидът може да доведе до фалшиво повишаване на отчетените стойности на глюкозата от датчика на някои системи за непрекъснато наблюдение на глюкозата (CGM) и да доведе до хипогликемия, ако резултатите от датчика се използват за дозиране на инсулин.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал, които получават хидроксикарбамид, трябва да бъдат съветвани да не допускат забременяване, и да информират лекуващия лекар незабавно, ако настъпи забременяване.

Настоятелно се препоръчва прилагането на ефективен метод за контрацепция при жени с детероден потенциал. Пациентите (мъже и жени), приемащи хидроксикарбамид, които искат да заченат, трябва да прекъснат лечението по възможност 3 до 6 месеца преди забременяване.

Оценката на съотношението риск/полза трябва да се извършва индивидуално, като се прецени съответният риск от лечението с хидроксикарбамид спрямо преминаването към програма на кръвопреливане.

Бременност

Проучванията при животни са демонстрирали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Пациентите на хидроксикарбамид трябва да бъдат запознати с рискове за плода. Има ограничени данни от употребата на хидроксикарбамид при бременни жени. Siklos не се препоръчва по време на бременност.

Пациентът трябва да бъде инструктиран незабавно да се свърже с лекар в случай на съмнение за бременност.

Кърмене

Хидроксикарбамид се екскретира в кърмата. Поради възможните сериозни нежелани реакции при новородени, кърменето трябва да бъде преустановено, докато се приема Siklos.

Фертилитет

Лечението може да окаже влияние върху фертилитета при мъже. Много чести рядко е наблюдавана обратима азоо- и олигоспермия при човека, въпреки, че този тип наущения са свързани и с основното заболяване. При мъжки плъхове е наблюдаван нарушен фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Siklos повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не работят с машини, ако изпитват замаяност, докато приемат Siklos.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на хидроксикарбамид при синдром на сърповидно-клетъчна анемия е установен от клинични изпитвания и потвърден с дългосрочни кохортни изпитвания, включващи до 1 903 възрастни и деца на възраст над 2 години.

Най-често съобщаваната нежелана реакция е миелосупресия с неутропения, като най-честата нейна проява. Потискането на костния мозък е дозозависим токсичен ефект на хидроксикарбамид. Когато максимално толерираната доза не е достигната, преходна миелотоксичност настъпва обикновено при по-малко от 10% от пациентите, докато при максимално толерираната доза, повече от 50% могат да изпитат обратима супресия на костния мозък. Тези нежелани лекарствени реакции се очакват на базата на фармакологията на хидроксикарбамид. Постепенното титриране на дозата може да помогне за намаляване на тези ефекти (вж. точка 4.2).

Клиничните данни, получени при пациенти със синдрома на сърповидно-клетъчна анемия не показват нежелани реакции към хидроксикарбамид върху чернодробната и бъбречна функция.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, считани, най-малкото, вероятно свързани с лечението са изброени по-долу по системо-органи класове и абсолютна честота. Честотата е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($> 1/100$, $< 1/10$); нечести ($> 1/1\,000$, $< 1/100$); редки ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта:

<i>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи):</i>	
С неизвестна честота	Левкемия и при пациенти в старческа възраст, рак на кожата
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	
Много чести:	Депресия на костния мозък ¹ , включваща неутропения (< 1,5 x 10 ⁹ /l), ретикулоцитопения (< 80 x 10 ⁹ /l), макроцитоза ²
Чести:	Тромбоцитопения (< 80 x 10 ⁹ /l), анемия (хемоглобин < 4,5 g/dl) ³
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност
<i>Съдови нарушения:</i>	
С неизвестна честота	Кървене
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Нечести:	Гадене
С неизвестна честота	Стомашно-чревни смущения, повръщане, стомашно-чревна язва, тежка хипомагнезиемия
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Редки:	Повишени чернодробни ензими
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести:	Кожни реакции (например орални, унгвални и кожни пигментации) и орални мукозити.
Нечести:	Обрив, меланонихия, алоpecia
Много редки:	Системен и кожен лупус еритематозен
Редки:	Язви на краката
С неизвестна честота	Суха кожа
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	
Много чести :	Олигоспермия, азооспермия ⁴
С неизвестна честота	Аменорея
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
С неизвестна честота	Висока температура
<i>Изследвания:</i>	
С неизвестна честота	Увеличено тегло ⁵

¹ Хематологичното възстановяване обикновено настъпва в рамките на две седмици след прекъсване на хидроксикарбамида.

² Макроцитозата, причинена от хидроксикарбамид не е зависима от витамин В₁₂ или фолиева киселина.

³ Дължи се главно на инфекция с парвовирус, чернодробна или спленална секвестрация, бъбречно увреждане.

⁴ Олигоспермията и азооспермията са обикновено обратими, но трябва да се вземат под внимание, при желание за бащинство (вж. точка 5.3). Тези нарушения са също свързани с подлежащото заболяване.

⁵ Което може да бъде ефектът от подобрени общи условия.

Педиатрична популация

Честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при децата обикновено са подобни на тези при възрастните. Постмаркетинговите данни от едно наблюдателно проучване със Siklos® (Escort HU) при голям брой пациенти (n = 1 906) със сърповидно-клетъчна болест показват, че пациентите на възраст от 2 до 10 години са изложени на по-висок риск от неутропения и по-нисък риск от суха кожа, алоpecia, главоболие и анемия. Пациентите на възраст от 10 до 18 години са изложени на по-нисък риск от суха кожа, язва на кожата, алоpecia, повишаване на теглото и анемия в сравнение с възрастните.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9. Предозиране

Остра мукокутанна токсичност е съобщена при пациенти, приемащи хидроксикарбамид в дози, няколко пъти по-високи от терапевтичната доза. Наблюдавани са болезненост при допир, виолетов еритем, едем на дланите и ходилата, последвани от лющене на кожата на ръцете и краката, тежка генерализирана хиперпигментация на кожата и стоматит.

При пациенти със синдрома на сърповидно-клетъчна анемия има съобщения за тежко потискане на костния мозък в отделни случаи на предозиране на хидроксикарбамид между 2 и 10 пъти предписваната доза (до 8,57 пъти над максималната препоръчвана доза 35 mg/kg т.т./дневно). Препоръчва се да се следи броя на кръвните клетки няколко седмици след предозирането, тъй като възстановяването може да бъде забавено.

Лечението при предозиране се състои от стомашна промивка, следвана от симптоматично лечение и контрол на костно-мозъчната функция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX05.

Механизъм на действие

Всички механизми на действие на хидроксикарбамид не са напълно изяснени. Един от механизмите е повишаване концентрацията на феталния хемоглобин (HbF) при пациенти със сърповидни клетки. HbF влияе на полимеризацията на HbS и така пречи на сърповидното изменение на червената кръвна клетка и, на свой ред, понижава съдовата оклузия и хемолиза. При всички клинични изпитвания има значително повишаване на HbF от изходното ниво след употреба на хидроксикарбамид. Повишеният HbF също увеличава преживяемостта на червените кръвни клетки и общото ниво на хемоглобина и по този начин намалява анемията при тези пациенти.

Установено е, че хидроксикарбамид е свързан с образуване на азотен оксид, като се предполага, че азотният оксид стимулира производството на цикличния гуанозин монофосфат (cGMP), който след това активира протеинкиназа и повишава производството на HbF. Други известни фармакологични ефекти на хидроксикарбамид, които могат да допринесат за благоприятните му ефекти при синдрома на сърповидно-клетъчната анемия, включват намаление на неутрофилите, повишаване на водното съдържание на червените кръвни клетки, повишена деформируемост на сърповидните клетки и промяна на адхезията на червените кръвни клетки към ендотела.

В допълнение, хидроксикарбамид предизвиква непосредствена инхибиция на синтеза на ДНК като действа като инхибитор на рибонуклеотид редуктаза, без да интерферира със синтеза на рибонуклеинова киселина или протеин.

Фармакодинамични ефекти

Освен непостоянната корелация между намалението на честотата на кризите и повишението на HbF, циторедуктивният ефект на хидроксикарбамид, особено намалението на неутрофилите, е факторът с най-голяма корелация по отношение на намаляването на честотата на кризите.

Клинична ефикасност и безопасност

При почти всички клинични изследвания, проведени при синдрома на сърповидно-клетъчна анемия, хидроксикарбамид намалява честотата на вазо-оклузивните кризи с 40% до 80% при деца и възрастни. Същото намаление е наблюдавано при броя на приетите в болница и дните на хоспитализация при лекуваните групи. Годишната честота на остър гръден синдром също намалява с 25% до 68% с хидроксикарбамид в няколко изследвания.

Острият гръден синдром е често застрашаващо живота усложнение при синдрома на сърповидно-клетъчна анемия и се характеризира с болка в гърдите или висока температура или диспнея с пресен инфилтрат на рентгеновата снимка на гръдния кош.

Продължителна клинична полза е доказана при пациенти, продължаващи лечението с хидроксикарбамид повече от 8 години.

При 1 906 пациенти, включени в кохортното проучване ESCORT HU, след дванадесет и двадесет и четири месеца лечение с хидроксикарбамид и в сравнение с изходното ниво е наблюдавано значително повишаване на нивото на Hb (+1,4 g/dl и 1,5 g/dl) и процента на HbF (+14,65% и 15%). Успоредно с това след едногодишно лечение се наблюдава значително намаляване на броя на болезнените кризи с продължителност над 48 часа (-40% при децата и -50% при възрастните), на епизодите на ОКК (-68% при децата и -57% при възрастните) и на хоспитализациите (-44% при децата и -45% при възрастните), а процентът на пациентите, нуждаещи се от кръвопреливане, намалява с 50%. Профилът на безопасност на хидроксикарбамид при възрастни и деца, наблюдаван в ESCORT-HU, е в съответствие с предходни публикувани данни без нов риск (Montalembert 2021).

Педиатрична популация

В рамките на проучването NOHARM (Opoka 2017) деца на средна възраст 2,2 години (от 1 до 3,99 години) са рандомизирани на хидроксикарбамид (n=104) или плацебо (n=104).

Терапевтичната доза е прилагана веднъж дневно при $20 \pm 2,5$ mg/kg в продължение на 12 месеца. Съставният клиничен резултат, свързан с SCD (вазо-оклузивна болезнена криза, дактилит, остър гръден синдром, секвестрация на слезката или кръвопреливане), е по-рядко срещан при хидроксиурея (45%), отколкото при плацебо (69%, $p=0,001$). Що се отнася до повишения риск от инфекция при деца с лекарствена неутропения, той е бил рядък в NOHARM и не се е различавал при лечение с хидроксиурея спрямо плацебо.

В края на проучването децата, участващи в NOHARM, са включени в продължението на NOHARM (John 2020) и са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават хидроксикарбамид във фиксирана стандартна доза (средно [$\pm$ SD], 20 ± 5 mg на килограм на ден) или да увеличат хидроксикарбамида до максималната поносима доза. 187 деца са рандомизирани: 94 (възраст $4,6 \pm 1,0$) в групата с фиксирана доза ($19,2 \pm 1,8$ mg/kg/d) и 93 (възраст $4,8 \pm 0,9$) в групата с повишаване на дозата ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg/d). След 18 месеца е установено повишаване на нивата на Hb ($+0.3$ g/dl) и % HbF ($+8\%$) в групата с повишаване на дозата.

Неблагоприятните от клинична гледна точка събития от всякаква степен са по-чести в групата с фиксирана доза, включително всички събития, свързани със сърповидно-клетъчни заболявания (245 срещу 105), и специфични събития: вазо-оклузивна болезнена криза (200 срещу 86) и остър гръден синдром или пневмония (30 срещу 8). Броят на ключовите медицински интервенции също е по-малък в групата с повишаване на дозата, отколкото в групата с фиксирана доза, както при кръвопреливанията (34 спрямо 116), така и при хоспитализациите (19 спрямо 90).

При кърмачета със SS/Sb0 на възраст 9-23 месеца е отчетено намаляване на епизодите на болка (-52%, 177 случая спрямо 375), дактилит (-80%, 24 спрямо 123), остър гръден синдром (8 спрямо 27) и хоспитализации (-28%, 232 спрямо 324) съответно с хидроксикарбамид (n=96) в сравнение с плацебо (n=97) в рандомизираното контролирано изпитване Baby Hug. При

25 пациенти, лекувани в продължение на 1 година в неконтролираното проучване ESCORT HU, за 1 година в сравнение с 1 година преди включването (n=25) се наблюдава намаляване на вазо-оклузивните кризи: -42% и хоспитализациите: -55%.

При тази популация трябва да се установи съотношението полза/риск и дългосрочната безопасност.

В неконтролираната кохорта ESCORT HU подгрупа от 27 педиатрични пациенти с тежка хронична анемия, лекувани със Siklos в продължение на 12 месеца, на изходно ниво са имали нива на хемоглобин под 7 g/dl. От тях само 6 (22%) пациенти са имали нива под 7 g/dl на 12-ия месец. Макар че при по-голямата част от пациентите (56%) има промяна от изходното ниво, равна на или над 1 g/dl, поради големия дял на липсващи данни, потенциала за регресия към средната стойност и поради това, че ефектът от трансфузиите не може да бъде изключен, не могат да се направят категорични заключения за ефикасността от това неконтролирано проучване.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на 20 mg/kg хидроксикарбамид се наблюдава бърза абсорбция с пикови плазмени нива около 30 mg/l настъпващи след 0,75 и 1,2 часа съответно при деца и възрастни пациенти със синдрома на сърповидно-клетъчна анемия. Общата експозиция до 24 часа след доза е 124 mg.час/l при деца и юноши и 135 mg.час/l при възрастни пациенти. Пероралната бионаличност на хидроксикарбамид е почти пълна, както е определено при индикации, различни от синдрома на сърповидно-клетъчна анемия.

Разпределение

Хидроксикарбамид се разпределя бързо в човешкото тяло, навлиза в церебро-спиналната течност, появява се в перитонеалната и асцитна течност и се концентрира в левкоцитите и еритроцитите. Изчисленият обем на разпределение на хидроксикарбамид е приблизително равен на общото количество телесна вода. Обемът на разпределение при стационарно състояние, отнесен към бионаличността, е 0,57 l/kg при пациенти със синдрома на сърповидно-клетъчна анемия (достигащ приблизително до 72 и 90 l, съответно при деца и възрастни). Степента на свързване на хидроксикарбамид с протеини не е известен.

Биотрансформация

Пътищата на биотрансформация, както и метаболитите не са напълно определени. Уреята е един от метаболитите на хидроксикарбамид.

Хидроксикарбамид при 30, 100 и 300 µM не се метаболизира *in vitro* от цитохром P450 ензимите в човешки чернодробни микrozоми. При концентрации в интервал от 10 до 300 µM, хидроксикарбамид не стимулира *in vitro* АТФ-азната активност на рекомбинантен човешки Р-гликопротеин (PGP), което показва, че хидроксикарбамид не е субстрат на PGP.

Следователно, не се очаква взаимодействие в случай на съпътстващо приложение с вещества, които са субстрати на цитохром P450 ензимите или Р-гликопротеин.

Елиминиране

При проучване при многократно прилагане при възрастни пациенти със синдрома на сърповидно-клетъчна анемия приблизително 60% от дозата на хидроксикарбамид е открита в урината при стационарно състояние. При възрастни общият клирънс, отнесен към бионаличността, е 9,89 l/час (0,16 l/час/kg), от него 5,64 и 4,25 l/час, съответно чрез ренален и неренален клирънс. Съответната стойност за тотален клирънс при деца е 7,25 l/час (0,20 l/час/kg) с 2,91 и 4,34 l/час по ренален и неренален път.

При възрастни със синдрома на сърповидно-клетъчна анемия, средната кумулативна екскреция на хидроксикарбамид в урината е 62 % от приложената доза след 8 часа и е по-висока, отколкото при пациенти с рак (35 – 40 %). При пациенти със синдрома на сърповидно-клетъчна анемия, хидроксикарбамид се елиминира с полуживот приблизително шест до седем часа, който е по-дълъг от този, съобщен при други индикации.

Старческа възраст, пол, раса

Няма информация по отношение на фармакокинетични разлики, дължащи се на възраст (с изключение на педиатричните пациенти), пол или раса.

Педиатрична популация

При педиатрични и възрастни пациенти със синдрома на сърповидно-клетъчна анемия, системната експозиция на хидроксикарбамид при стационарно състояние е подобна по отношение на средни стойности на площ под кривата.

Максималните плазмени концентрации и привидния обем на разпределение, отнесен към телесното тегло, са добре сравними между възрастовите групи. Времето за достигане на максимална плазмена концентрация и количеството от дозата, екскретирани в урината са повишени при деца, сравнени с възрастни. При педиатрични пациенти, полуживотът на елиминиране е малко по-дълъг и тоталният клирънс, отнесен към телесното тегло, е малко по-висок отколкото при възрастни пациенти (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Тъй като реналната екскреция е път за елиминиране, трябва да се има пред вид намаляване на дозата на Siklos при пациенти с бъбречно увреждане. При отворено изпитване с еднократна доза при възрастни пациенти със синдрома на сърповидно-клетъчна анемия (Yan JH et al, 2005) е било определено влиянието на реналната функция върху фармакокинетиката на хидроксикарбамид. Пациенти с нормално (креатининов клирънс $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$), леко ($\text{CrCl} 60 - 80 \text{ ml/min}$), умерено ($\text{CrCl} 30 - < 60 \text{ ml/min}$) или тежко ($< 30 \text{ ml/min}$) бъбречно увреждане са получили еднократна доза хидроксикарбамид 15 mg/kg т.т. като са използвани капсули по 200 mg , 300 mg или 400 mg . При пациенти, чийто CrCl е бил под 60 ml/min или пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, средната експозиция на хидроксикарбамид е била приблизително 64% по-висока, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция. Както е било установено при допълнително изследване при пациенти с $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ площта под кривата е била приблизително 51% по-висока, отколкото при пациенти с $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$, което предполага, че намаляване на дозата на хидроксикарбамид с 50% може би е уместно при пациенти с $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$. Хемодиализата намалява експозицията на хидроксикарбамид с 33% (вж. точки 4.2 и 4.4)

Препоръчва се непосредствено наблюдение на кръвните показатели при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Няма данни в подкрепа на специално ръководство за адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане, но поради съображения за безопасност, Siklos е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Препоръчва се непосредствено наблюдение на кръвните показатели при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Най-честите ефекти, установени при предклинични изследвания за токсичност, включват подтискане на костния мозък, лимфоидна атрофия и дегенеративни изменения на епитела на тънките и дебели черва. При някои животински видове са наблюдавани кардиоваскуларни ефекти и хематологични промени. Също така, при плъхове, е настъпила тестикуларна атрофия с намалена сперматогенеза, докато при кучета е отбелязано обратимо преустановяване на сперматогенезата.

Хидроксикарбамид е несъмнено генотоксичен в широк спектър от тестови системи.

Не са проведени продължителни конвенционални изследвания за установяване на карциногенния потенциал на хидроксикарбамид. Независимо от това, хидроксикарбамид е считан за карциноген при всички животински видове.

Хидроксикарбамид преминава през плацентната бариера и е доказано, че е мощен тератоген и ембриотоксичен при широко разнообразие от модели върху животни при равни или по-ниски от терапевтичните дози за хора. Тератогенността се характеризира с частично осифицирани

краниални кости, липса на очни кухини, хидроцефалия, раздвоени стернални сегменти липсващи лумбални прешлени. Ембриотоксичността се характеризира с намалена жизненост на фетуса, намалени размери на живото потомство и забавено развитие.

Хидроксикарбамид приложен при мъжки плъхове в доза 60 mg/kg т.т./ден (около два пъти препоръчаната максимална доза при хора) е предизвикал тестикуларна атрофия, намалена сперматогенеза и значително е намалил тяхната оплодителна способност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев стеарилфумарат
Микрокристална целулоза, обработена със силициев диоксид
Основен бутилметакрилатен съполимер

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

При употреба

Неизползваните счупени таблетки трябва да се върнат в бутилката и да се използват в рамките на три месеца.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), с полипропиленова капачка, защитена от деца запушалка, с елемент със сушител.

Siklos 100 mg филмирана таблетка

Опаковки по 60, 90 или 120 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Siklos 1000 mg филмирана таблетка

Опаковка по 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Siklos е лекарствен продукт, с който трябва да се работи внимателно. Лица, което не приемат Siklos и особено бременни жени, трябва да избягват контакт с хидроксикарбамид. Всеки, който работи със Siklos, трябва да си измива ръцете преди и след контакт с таблетките. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

В случай, че предписаната доза изисква счупване на таблетката на половинки или четвъртинки, това трябва да става далече от храна. Прахът, евентуално разпилян от счупената таблетка, трябва да се избърше с влажна кърпа за еднократна употреба, която да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

THERAVIA
16 rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Франция
Тел.: +33 1 72 69 01 86
Факс: +33 1 73 72 94 13
E-mail : question@theravia.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Siklos 100 mg филмирана таблетка
EU/1/07/397/002
EU/1/07/397/003
EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg филмирана таблетка
EU/1/07/397/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29/06/2007
Дата на последно подновяване: 24/04/2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

14/10/2024